

# Meme Karsinomlu Hastaların Aksiller Lenf Nodlarında Saptanan Benign Nevoid Hücreler

## Benign Nevus Cell Aggregates Detected in Axillary Lymph Nodes of Patients with Breast Carcinoma

Esmehan PEHLİVAN, Ekrem YAVUZ, Sıtkı TUZLALI, Rıdvan İLHAN

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, TÜRKİYE  
Department of Pathology, Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, ISTANBUL, TURKEY*

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmada, meme karsinomu nedeniyle opere edilen beş olguda aksiller lenf nodlarında saptanan nevoid hücre topluluklarının histopatolojik, immünohistokimyasal ve ayırıcı tanı özellikleri ile patogenetik mekanizma olasılıkları sunulmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Ağustos 1999-Ocak 2008 tarihleri arasında memede in situ ya da invaziv karsinom nedeniyle opere edilen beş olgu çalışma kapsamına alındı. Bu hastalara ait aksiller lenf nodları Hematoksilen&Eozin, anti-pansitokeratin, anti-S-100 ve anti-Ki-67 ile ayrıntılı olarak incelendi.

**Bulgular:** Olgularda saptanan nevoid hücre topluluklarının ikisi sentinel, diğerleri standart aksiller küraj materyallerinden elde edilen lenf nodlarında saptandı. Tümü intrakapsüler yerleşimli ve küçük boyutlu, ikisi melanin pigmentli lezyonlardı. Lezyonları oluşturan hücrelerin benign morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri meme karsinomu ve malign melanom metastazından ayırıldıklarını sağladı.

**Sonuç:** Nevoid hücre toplulukları nadir görülen lezyonlar olmakla birlikte, günümüzde daha detaylı incelediğimiz lenf nodlarında rastlama olasılığının akılda tutulması, hatalı tanılardan kaçınmamızda büyük öneme sahiptir.

**Anahtar Sözcükler:** Meme karsinomu, Lenf nodları, Nevoid hücreler

### ABSTRACT

**Objective:** We present histopathologic and immunohistochemical characteristics and differential diagnosis as well as possible pathogenetic mechanisms of benign nevus cell aggregates in five cases detected in axillary lymph nodes in patients operated for breast carcinoma.

**Material and Method:** We examined axillary lymph nodes from 5 patients operated for breast carcinoma. Between August 1999 and January 2008. These lymph nodes were examined in detail with Hematoxylin and Eosin, anti-pancytokeratin, anti-S-100, and anti-Ki-67.

**Results:** Of the lymph nodes with nevus cell aggregates, two were sentinel and three were non-sentinel lymph nodes of standard axillary dissection. All the lesions were small-sized and located in the lymph node capsule. Of these, two displayed nevus cells with cytoplasmic melanin pigment. Benign morphologic features of the lesions and immunohistochemical findings aided in differentiation from metastasis from either a breast carcinoma or a malignant melanoma.

**Conclusion:** In spite of their rarity, keeping the existence of nevus cell aggregates in lymph nodes in mind, that nowadays we examine in an extreme detail, would help us avoid a misdiagnosis of metastasis.

**Key Words:** Breast carcinoma, Lymph nodes, Nevus cells

### GİRİŞ

Değişik nedenlerle çıkarılan lenf nodlarında subkapsüler, intratrabeküler ve intraparankimal lokalizasyonda rastlantısal bir bulgu olarak nevoid hücreler saptanabilir (1). Bu bulgu ilk olarak 1931'de Stewart ve Copeland tarafından tanımlanmıştır (2). Olağan dışı lokalizasyonda saptanan bu hücrelerin kökeni kesin olarak saptanmamışsa da embriyolojik kalıntı oldukları ya da benign metastatik bir sürecin sonucunda ortaya çıktıkları ileri sürülmüştür (1,3).

Bu bulgu nadir olmakla beraber, özellikle sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi uygulamalarında daha sık saptanmaktadır (4). Bu nedenle metastatik karsinomlar ve melanomlar ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir.

Çalışmamıza meme karsinomu nedeniyle opere edilmiş hastaların sentinel ya da nonsentinel aksiller lenf nodlarında nevoid hücre topluluklarını saptadığımız beş olguyu aldık. Bu olguları ayrıntılı histopatolojik ve ayırıcı tanı özellikleri ile sunarak nadir rastlanan bu duruma patologların dikkatini çekmeyi amaçlıyoruz.

Geliş Tarihi/Received : 16.04.2009

Kabul Tarihi/Accepted : 26.06.2009

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Esmehan PEHLİVAN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,  
İSTANBUL, TÜRKİYE/Department of Pathology, Istanbul University,  
Istanbul Faculty of Medicine, ISTANBUL, TURKEY

E-posta/E-mail: esmecan@yahoo.com Tel/Phone: +90 212 414 24 00

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 1999 - Ocak 2008 tarihleri arasında memede in situ ya da invaziv karsinom nedeniyle opere edilen beş olgu çalışma kapsamına alındı.

Hastalardan elde edilen doku örnekleri %10'luk formalinde fikse edildi ve parafin bloklar hazırlandı. Bu bloklardan elde edilen 3-5 µm kalınlıkta kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı ve mikroskopik inceleme yapıldı. SLN biyopsisi yapılan 2 olguda ise anabilim dalımızın protokolünde bulunan ayrıntılı patolojik değerlendirme yapıldı: Makroskopik incelemede SLN'larından uzun eksene paralel 2-3 mm'lik dilimler elde edildi. Bu dilimlerden hazırlanan imprint preparatlar operasyon sırasında H&E ile boyanarak incelendi. Elde edilen dilimler daha sonra Hollande solüsyonunda fikse edildi ve her birinden ayrı parafin bloklar hazırlandı. Bu bloklardan elektrik yüklü 4 adet lama 3-4 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Birinci lamdaki kesitler H&E ile boyandı ve standart inceleme yapıldı. Bu standart incelemede metastaz saptanmadıysa ikinci lam H&E ile boyandı, üçüncü lamda antipansitokeratin (Multi-cytokeratin, Novo Castra 1/100, New Castle, UK) ile immünohistokimyasal boyama yapıldı. Dördüncü lamda ise anti S-100 proteini (S-100 protein, Cell Marque Corp, 1/100, CA, USA) kullanılarak immünohistokimyasal boyama yapıldı. Daha sonra yapılan yeni kesitler üzerinde anti Ki-67 (Ki-67 Neomarkers, 1/200, CA, USA) ile immünohistokimyasal boyama yapıldı.

Non-sentinel lenf nodlarında HE ile nevoid hücreler saptandıktan sonra yeni kesitler hazırlanarak anti-PSK, S-100, Ki-67 antikorları ile immünohistokimyasal boyamalar uygulandı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen olgular, memede in situ ya da invaziv karsinom nedeniyle opere edilen kadın hastalardı. Yaşları 30 ile 55 arasında değişmekteydi. Hastalara kitle eksizyonu ya da mastektomi yapılmıştı. İki hastada cerrahi sırasında mavi boya ile SLN biyopsisi yapılmış, üç hastada aksiller küraj uygulanmıştı.

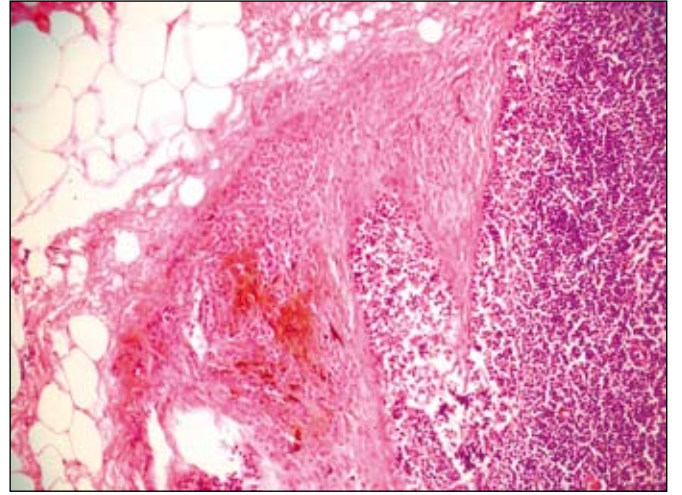
Primer meme tümörünün tanısı bir olguda in situ duktal karsinom, üç olguda invaziv duktal karsinom, bir olguda invaziv karsinomdu.

Aksiller lenf nodu sayıları 2 ile 33 arasında idi. İki hastada ayrıca başka birer adet lenf nodunda karsinom metastazı saptandı. Kemoterapi alan bir hastada ise dört lenf nodunda tümör regresyonunu düşündürülen nekroz ve fibrohyalinizasyon gözlemlendi. SLN biyopsisi nedeniyle

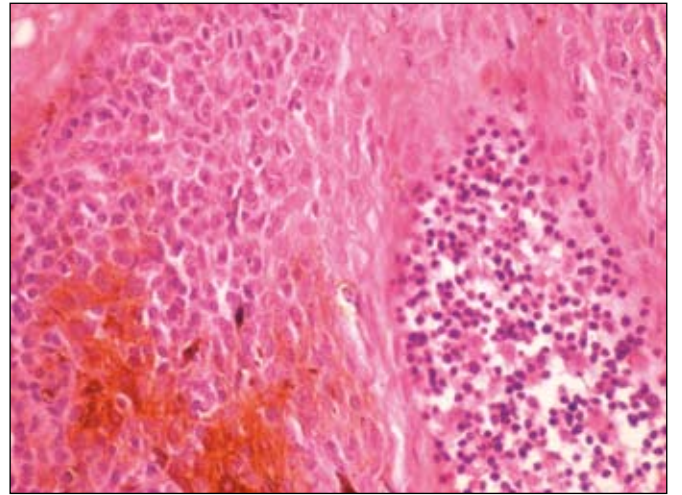
intraoperatif konsültasyon yapılan olgularda imprint preparatların mikroskopik incelemesinde nevoid hücreler görülmedi.

Nevoid hücreler, iki olguda pigmentli, diğerlerinde pigmentsizdi ve tüm olgularda intrakapsüler yerleşimliydi (Şekil 1). En büyük nevoid hücre topluluğu 0,5544 mm, en küçüğü 0,0156 mm çaplıydı. Lenf nodlarında belirgin büyüme görülmedi ve en büyüğü 1,3 cm, en küçüğü 0,6 cm çaplıydı. Görülen nevoid hücrelerde nükleer atipi ve mitoz gibi malign tümörü, tübül yapısı gibi epitelyal lezyonu düşündürülen bulgular saptanmadı (Şekil 2).

Üç olguda uygulanan PSK ile nevoid hücrelerde immün boyanma saptanmadı. Yeterli lezyon alanı kalmadığından diğer iki olguda PSK açısından değerlendirme yapılmadı.



**Şekil 1:** Bir aksiller lenf ganglionunda kapsül içi yerleşimli, bazıları pigmente hücrelerden oluşan nevoid hücre topluluğu (H&E, x100).



**Şekil 2:** Kapsül içi nevoid hücre topluluğunu oluşturan hücrelerde benign hücresel özellikler (H&E, x400).

Üç olguda nevoid hücrelerde S-100 ile yaygın sitoplazmik boyanma saptandı. Ki-67 ile pozitif boyanma saptanmadı. Diğer olgularda yeterli lezyon alanı kalmadığından S-100 ve Ki-67 immün boyamaları yönünden değerlendirme yapılamadı.

### TARTIŞMA

Lenf nodlarının mikroskopik incelemesinde rastlantısal olarak nevoid hücrelerin görülebileceği bilinmektedir (1,4,5). Nevoid hücreler genellikle, deri bölgelerini drene eden aksiller, inguinal, servikal ve submandibuler lenf nodlarında bulunur (1). Bu çalışmada, meme karsinomu nedeniyle opere edilen olgular değerlendirildiğinden sadece aksiller lenf nodlarında saptadığımız nevoid hücre toplulukları sunulmaktadır.

Lenf nodlarında nevoid hücre görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda %0,33 ile %22 arasında değişmektedir (1,5). Melanom olguları çıkarılırsa bu sıklık %0,33 ve %7,3 arasına inmektedir (1). Bu çalışmada, meme karsinomu olan hastalar arasında aksiller lenf nodlarında nevoid hücre bulunma sıklığı yaklaşık %0,16 olarak saptanmıştır.

Meme karsinomlu olgularda günümüzde yaygın kullanılan SLN biopsisi ve onun gerektirdiği ayrıntılı patolojik inceleme, hem küçük boyutlu metastazların, hem de nevoid hücre toplulukları gibi küçük lezyonların görülme olasılığını arttırmaktadır (4). Bu çalışmadaki iki olgunun SLN'lerinde nevoid hücreler bulunmuştur.

Gerek sentinel gerekse non-sentinel lenf nodlarında saptanan nevoid hücre topluluklarının benign epitelyal inklüzyonlardan, melanom metastazından, hastaların operasyon nedeni meme karsinomu olduğunda da özellikle karsinom metastazından ayırt edilmesi gereklidir. Bu ayırımı yapmak için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. H&E ile standart mikroskopik incelemede benign nevoid hücrelerde nükleer atipi, pleomorfizm, mitoz gibi malign tümörlere has bulgular, duktal veya glanduler paternler gibi epitelyal tümörlere has görünümeler saptanmaz. Melanin pigmenti içerdiklerinde karsinom metastazından ayırmak daha da kolay olmaktadır. Tek ya da birkaç lenf nodunda tek ya da birkaç odak halinde bulunabilirler (1,6,7). Kapsüler, subkapsüler, intrasinuzoidal ya da intraparankimal yerleşimli olabilirler (1,4,5,7), ancak intraparankimal yerleşim oldukça nadirdir (1). Meme karsinomlu olgularda primer tümör hücreleri ile kıyaslamak da ayırıcı tanıya katkı sağlayabilir. Çalışmamızda, saptadığımız nevoid hücre topluluklarının tümünün intrakapsüler yerleşimi, nükleer atipi, pleomorfizm, mitotik aktivite gibi bulgular içermemesi, iki olguda hücrelerin melanin pigmenti içermesi meme karsinomu metastazından ayırmamıza yardımcı olmuştur.

Bütün bunlara karşın kesin ayırım yapılamayan olgular da mevcuttur. Böyle durumlarda immünohistokimyasal ve histokimyasal yöntemlere başvurulabilir. S-100 nevoid hücrelerde pozitif immün reaksiyon verirken, meme karsinomu metastazlarında genellikle negatif immün yanıt vermektedir. Ancak S-100'ün dendritik retikulum hücrelerini, adipositleri ve histiyositleri de pozitif boyayabileceği unutulmamalıdır (1,5,8). HMB-45 ile nevoid hücreler pozitif ya da negatif immün reaksiyon verebilirken, meme karsinomunda negatif immün reaksiyon alınmaktadır. Buna karşın, östrojen-progesteron reseptörleri ve PSK ile nevoid hücrelerde negatif immün yanıt alınırken, meme karsinom metastazlarında pozitif yanıt alınabilir. Bir proliferasyon belirteci olan Ki-67 ile benign nevoid hücrelerde düşük bir proliferasyon indeksi beklenirken, metastatik karsinomlarda bu oran daha yüksektir (1,9,10). Histokimyasal yöntem olarak ise Masson Fontana boyası, melanin pigmentini boyadığı için yol gösterici olabilmektedir. Bu çalışmada, yararlanılan immünohistokimyasal boyamalardan S-100 proteini ile pozitif, PSK ve Ki-67 ile negatif sonuç alınması meme karsinomu metastazından ayırmada faydalı olmuştur. Çalışma kapsamına dahil edilmeyen malign melanom olgularında gözlenen nevoid hücre topluluklarının malign melanom metastazından ayırımı daha güç olmaktadır. Burada da genel anlamda malign ve benign lezyonların mikroskopik ayırıcı tanısındaki ilkeler geçerlidir.

Literatürde lenf nodlarındaki nevoid hücre topluluklarının boyutları birkaç hücreden 9 mm'ye kadar değişmektedir (1). Bu çalışmada ise, bu boyut 0,156 mm ile 5,544 mm arasında değişmektedir. Saptanan lezyonun boyutu küçük olduğundan ayırıcı tanı konusunda dikkatli olmak gerekmektedir. Çünkü, özellikle SLN'lerinde saptanan meme karsinomu metastazları da nevoid hücre kümelerinin boyutuna yakın küçüklükte ve intrakapsüler, intrasinuzal lokalizasyonda olabilmektedir.

Nevoid hücrelerin lenf nodlarında bulunma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Genel olarak geçerliliği olan iki teori mevcuttur: 1- Benign metastaz, 2- Embriyolojik kalıntı.

Bu iki teori içinden günümüzde popüler olan benign metastaz teorisidir. Bu teori ilk olarak Von Albertini tarafından 1935'te öne sürülmüştür. Bu araştırmacı, kütanöz melanositik nevüs kaynaklı hücrelerin dermal lenfatikler yoluyla o bölgeyi drene eden lenf nodlarına ulaşmış, oraya yerleştiğini öne sürmüştür (1,2). Nevoid hücreleri içeren lenf nodlarının, deri bölgelerini drene eden aksiller, inguinal, servikal ve submandibuler lenf nodlarında bulunması, özellikle de sentinel lenf nodlarında saptanması da bu teoriyi destekler bulgulardır (1).

Sonuç olarak, nevoid hücre toplulukları nadir görülen lezyonlar olmakla birlikte, günümüzde daha detaylı incelediğimiz lenf nodlarında rastlama olasılığının akılda tutulması, hatalı tanılardan kaçınmamızda büyük öneme sahiptir.

#### KAYNAKLAR

1. **Biddle DA, Evans HL, Kemp BL, El-Naggar AK, Harvell JD, White WL:** Intraparenchymal nevus cell aggregates in lymph nodes. *Am J Clin Pathol* 2003, 27:673-681
2. **Zaharopoulos P, Hudnall SD:** Nevus-cell aggregates in lymph nodes: Fine needle aspiration cytologic findings and resulting diagnostic difficulties. *Diagn Cytopathol* 2004, 31:180-184
3. **Pantanowitz L, Upton MP:** Benign axillary lymph node inclusions. *Breast J* 2003, 9:56-57
4. **Scognamiglio T, Hoda RS, Edgar MA, Hoda SA:** The need for vigilance in the pathologic evaluation of sentinel lymph nodes: A report of two illustrative cases. *Breast J* 2003, 9:420-422
5. **Yan S, Brennick JB:** False-positive rate of the immunoperoxidase stains for MART1/MelanA in lymph nodes. *Am J Surg Pathol* 2004, 28:596-600
6. **Andreola S, Clemente C:** Nevus cells in axillary lymph nodes from radical mastectomy specimens. *Pathol Res Pract* 1985, 179:616-618
7. **Vink R, Sandstand E, Mjset B:** Naevus cell aggregates in numerous lymph nodes in a case of mucinous mammary carcinoma. *Histopathology* 2001, 39:648-650
8. **Douglas-Jones AG:** Benign lymph node inclusions mimicking metastatic carcinoma. *J Clin Pathol* 1994, 47:868-869
9. **Kwon EJ, Winfield HL, Rosenberg AS:** The controversy and dilemma of using sentinel lymph node biopsy for diagnostically difficult melanocytic proliferations. *J Cutan Pathol* 2008, 35:1075-1077
10. **Cook MG:** Benign melanocytic lesions mimicking melanomas. *Pathology* 2004, 36:414-418